

Unfallchirurg 2008 · 111:523–534  
 DOI 10.1007/s00113-008-1475-z  
 Online publiziert: 20. Juni 2008  
 © Springer Medizin Verlag 2008

**Rubrikherausgeber**

D. Nast-Kolb, Essen  
 T. Mittlmeier, Rostock  
 H. Reilmann, Braunschweig



**CME.springer.de –  
 Zertifizierte Fortbildung für Kliniker  
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

**Registrierung/Anmeldung**

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

**Zertifizierte Qualität**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
**Fachzeitschriften Medizin/Psychologie**  
**CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17**  
**69121 Heidelberg**  
**E-Mail: cme@springer.com**  
**CME.springer.de**

**O.P. Gautschi<sup>1,2,3</sup> · D. Cadosch<sup>2,3</sup> · S. Bauer<sup>2</sup> · L. Filgueira<sup>3</sup> · R. Zellweger<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Klinik für Neurochirurgie, Kantonsspital St. Gallen

<sup>2</sup> Department of Orthopaedic and Trauma Surgery, Royal Perth Hospital, Perth

<sup>3</sup> School of Anatomy and Human Biology, University of Western Australia, Crawley

# Heterotope Ossifikation

## Von der Ätiologie zur aktuellen Therapie

**Zusammenfassung**

Heterotope Ossifikationen werden als abnorme Bildung von Knochen in Weichteilgeweben definiert. Man unterscheidet die erworbene von den angeborenen Formen. Die erworbene Form, deren Pathogenese weitgehend ungeklärt ist, wird häufig bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung, Trauma des Bewegungsapparats oder nach Verbrennungen beobachtet. Klinisch präsentieren sich die heterotopen Ossifikationen häufig symptomfrei, im Initialstadium mit unspezifischen Symptomen, ausgeprägte Formen können jedoch zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen führen. Zur Diagnosesicherung wird insbesondere die Knochenszintigraphie verwendet. Lokale Bestrahlung und nichtsteroidale Antiphlogistika bilden die klassischen Therapie- und Prophylaxeoptionen. In fortgeschrittenen Stadien kann eine chirurgische Resektion notwendig sein.

**Schlüsselwörter**

Heterotope Ossifikation · Heterotope Knochenbildung · Osteogenese · Knochenmetabolismus

## Heterotopic ossification – from the aetiology to the current management

**Abstract**

Heterotopic ossifications (HO) are defined as the abnormal formation of bone in soft tissues. It can be classified into acquired and congenital forms. The acquired form, of which the pathogenesis is not fully understood, is often diagnosed in patients with traumatic brain injury, spinal cord injury, musculo-skeletal trauma or injuries associated with burns. HO presents itself mostly asymptotically, the symptoms of the initial stadium are often unspecific; however, severe forms can lead to severe disability. Imaging techniques, foremost bone szintigraphy, are mostly used for verification of the diagnosis. Local radiotherapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the classical therapeutic and prophylactic options. In advanced stages, surgical resection may be required.

**Keywords**

Heterotopic ossification · Heterotopic bone formation · Osteogenesis · Bone metabolism

Heterotope Ossifikationen unterscheiden sich histologisch nicht von orthotopem Knochen

- **Schädel-Hirn-Trauma**
- **Rückenmarkverletzung**

Heterotope Ossifikationen können auch intraabdominell auftreten

- **Vermehrte Kallusformation**

Die HO wurde am häufigsten nach totaler Hüftgelenkendoprothese beobachtet

- **Operationsbedingte Risikofaktoren**

- **Posttraumatische neurogene Form**

**Heterotope Ossifikationen (HO) sind als spezielle Komplikationsform der Hüftendoprothetik bekannt und werden als pathologische Knochenneubildungen in nicht-verknöchern-dem Gewebe definiert. Ausgeprägte Formen können zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen im Alltag führen. Nach Lektüre dieses Beitrags sollte der Leser in der Lage sein, das Krankheitsbild einschätzen, differenzialdiagnostisch abgrenzen und über eine angemessene Prophylaxe und Therapie entscheiden zu können.**

## Definitionen

Heterotope Ossifikationen sind benigne Knochenneubildungen im Weichteilgewebe außerhalb des eigentlichen Skeletts, welche sich histologisch nicht von orthotopem Knochen unterscheiden. Diese Pathologie wurde erstmals im Jahre 1883 durch den deutschen Arzt Riedel dokumentiert und später durch die französischen Ärzte Déjerine und Ceillier [8] als „Paraosteoarthropathy“ [8] beschrieben, basierend auf Beobachtungen bei Soldaten mit Rückenmarkverletzungen während des 1. Weltkriegs. Seither wurden mehrere Bezeichnungen für HO verwendet: Myositis ossificans, periartikuläre ektope Ossifikation, neurogenes Osteom, neurogene ossifizierende Fibromyopathie und heterotope Ossifikation. In der modernen Literatur wird einheitlich der Begriff der heterotopen Ossifikation verwendet [14].

Häufig können HO in Zusammenhang mit einem ► **Schädel-Hirn-Trauma (SHT)**, einer ► **Rückenmarkverletzung**, einem muskuloskelettalen Trauma oder nach Verbrennungen beobachtet werden. Typische Lokalisationen sind Haut, Subkutangewebe, Skelettmuskulatur, Gelenkkapsel und Bänder. HO können jedoch auch intraabdominell auftreten, beispielsweise im Mesenterium. Die HO sollten nicht mit Verkalkungen verwechselt werden, welche in Zusammenhang mit einer Hyperkalzämie entstehen. Auch dystrophe Veränderungen in Tumorgewebe, die zur Kalzifikation führen, sollten abgegrenzt werden.

Die Pathogenese der oft beobachteten ► **vermehrten Kallusformation** nach SHT ist derzeit noch nicht vollständig bekannt. Fraglich bleibt auch, ob es sich dabei um eine beschleunigte Frakturheilung oder um lokale HO handelt [18]. Jedoch wird angenommen, es handele sich um eine Veränderung der normalen Knochenauf- und abbauregulierung, bei der humorale, neurale und lokale Faktoren eine Rolle spielen [11, 18, 22].

Diese Übersichtsarbeit diskutiert Ätiologie, Pathophysiologie, gängige Klassifikationen und klinische Merkmale der HO und legt einen besonderen Schwerpunkt auf die Prävention und Therapie.

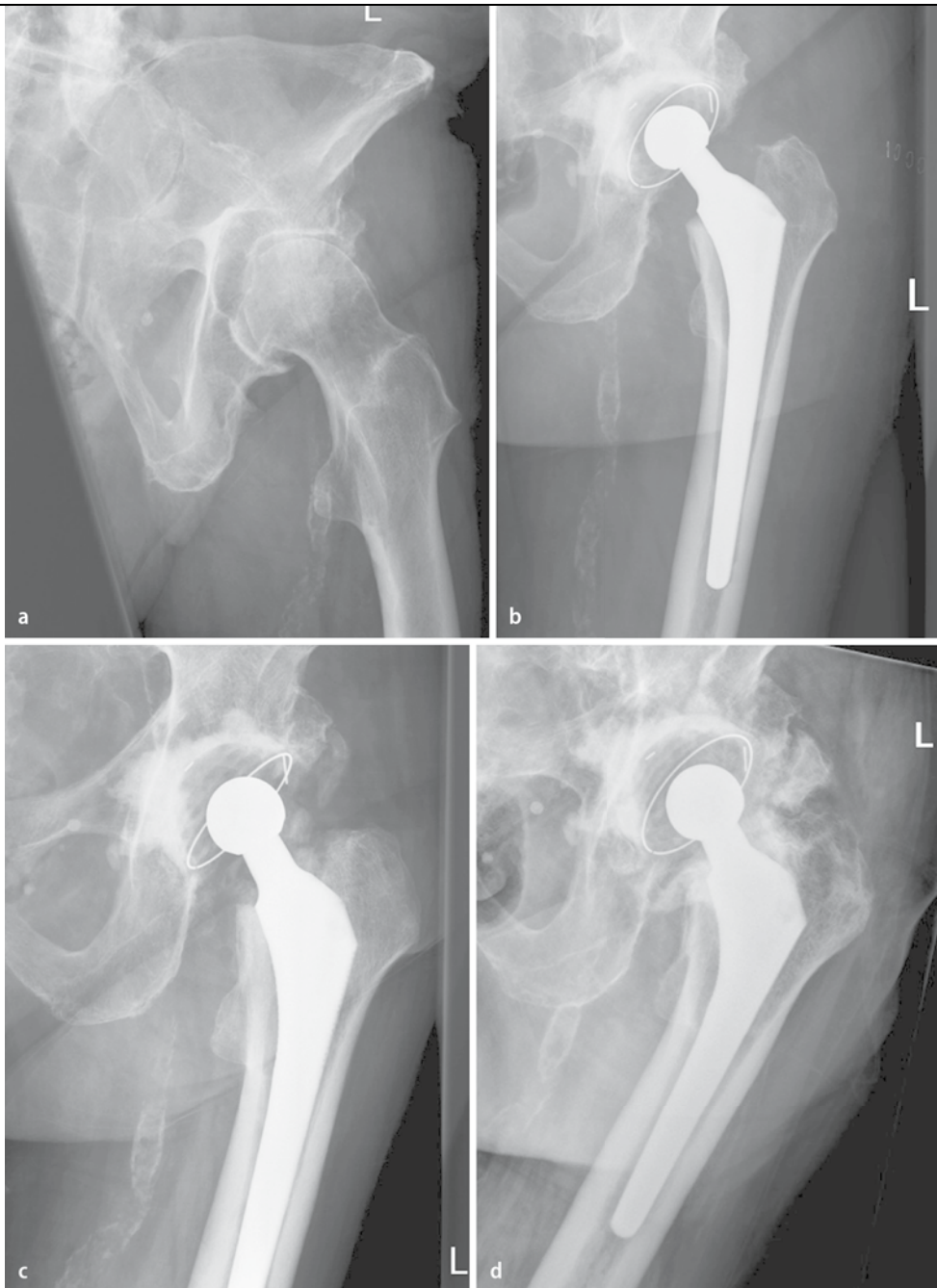
## Ätiologie und Risikofaktoren

HO können durch traumatische, neurogene oder genetische Ursachen entstehen. Obwohl diese Erscheinungsformen seit Jahren bekannt sind und viele Methoden zur Diagnose und Therapie entwickelt wurden, bleibt ihre genaue Ätiologie unbekannt.

Die erworbene Form der HO kann nach jeglicher Art muskuloskelettalen Traumas und auch nach Mikrotraumata auftreten. Sie wurde jedoch am häufigsten nach totaler Hüftgelenkendoprothese (Hüft-TEP) beobachtet (■ **Abb. 1**). Patienten mit einer positiven HO-Anamnese haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv mit ausgeprägter Verkalkung, wofür eine genetische Prädisposition, aber auch repetitives Trauma verantwortlich sein könnte. Ein erhöhtes Risiko wird auch für Patienten mit ankylosierender Spondylitis, hypertropher Osteoarthritis und diffuser idiopathischer skelettaler Hyperostose postuliert (■ **Tab. 1**).

Die molekulare Pathogenese ist nicht bekannt. Einige Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen HO und humanem Lymphozytenantigen (HLA) B18 und HLA B27. Zusätzlich werden ► **operationsbedingte Risikofaktoren** diskutiert, welche mit der Art des operativen Zugangs, der implantierten Prothese und der perioperativen Thromboseprophylaxe im Zusammenhang stehen und daher potenziell modifizierbar wären (■ **Tab. 2**). In der Literatur sind verschiedene Risikoscores zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens heterotoper Ossifikationen nach Hüft-TEP beschrieben. Nach Seegemtschmidt et al. lassen sich dabei die einzelnen Erkrankungen in verschiedene Risikogruppen einordnen (■ **Tab. 3**; [21]).

Die zweithäufigste Form der erworbenen HO, die auch als ► **„posttraumatische neurogene Form“** bekannt ist, tritt nach Verletzung des Zentralnervensystems auf [14]. Das Ausmaß des SHT



**Abb. 1** ▲ Konventionelle Röntgenbilder eines 87-jährigen Patienten. **a** Situation präoperativ, **b** unmittelbar postoperativ, **c** nach 3 Monaten, **d** nach 2 1/2 Jahren

oder der Grad der Rückenmarkverletzung haben Einfluss auf die Ausprägung der HO. Bei Patienten mit Rückenmarkverletzung bilden sich HO nur distal der Läsionshöhe, weshalb vor allem Patienten mit zervikaler oder hoher thorakaler Verletzung gefährdet sind. Obwohl Catz et al. [6] keinen Zusammenhang zwischen radiologisch diagnostizierten HO und dem Schweregrad des motorischen Ausfalls bei Patienten mit Rückenmarkverletzung nachweisen konnten [6], berichten andere Autoren von gehäuftem Auftreten bei kompletter Querschnittslähmung verglichen mit inkompletter Transsektion. Das relative Risiko wird dabei mit einem Wert zwischen 2,0–4,2 angegeben [8].

Schlaganfälle, Subarachnoidalblutungen, Epiduralabszesse, Enzephalitiden, Gehirntumore sowie ausgeprägte Spastizität [11] werden ebenfalls mit der Bildung HO in Verbindung gebracht. Bei HO im Zusammenhang mit Verbrennungen ist der Schweregrad der Verletzung ein bekannter Risikofaktor. Drittgradige Verbrennungen weisen daher ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung von HO auf. Des Weiteren wurde die Entstehung heterotoper Ossifikationen bei Dekubitus [6], Harnwegsinfek-

Bei HO im Zusammenhang mit Verbrennungen ist der Schweregrad der Verletzung ein bekannter Risikofaktor

**Tab. 1** Allgemeine Risikofaktoren heterotoper Ossifikationen (HO)

|  |
|--|
| Anamnese vorausgegangener HO nach Hüftoperationen (ipsi- oder kontralateral) |
| Früheres Trauma (inkl. Frakturen) oder Operationen                           |
| Ankylosierende Spondylitis   |
| Diffuse idiopathische Hyperostose  |
| Hypertrophe Osteoarthritis   |
| Morbus Paget   |
| Posttraumatische Arthritis   |
| Osteonekrose   |
| Osteoarthrose  |
| Hüftdysplasie  |
| Rheumatoide Arthritis  |

**Tab. 2** HO-Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff

|  |
|--|
| Verlängerte Operationszeit                                 |
| Druckkulus nahe am Operationsfeld                          |
| Menge resezierten Knochens                                 |
| Menge freigelegten Weichteilgewebes                        |
| Muskelschämie  |
| Weichteiltrauma  |
| Knochentrauma  |
| Zurückbleiben von Knochenbestandteilen im Operationsgebiet |
| Verlängerte Retraktionszeit von Weichteilgewebe            |
| Präsenz devitalisierten Gewebes                            |
| Präsenz von Hämatomen                                      |
| Postoperative Wundinfektion                                |
| Verlängerte postoperative Wunddrainage                     |

**Tab. 3** Risikogruppen für die HO-Entstehung nach Hüftgelenkersatzoperationen

| HO-Risiko        | [%]   | Beschreibung der Risikofaktoren  |
|------------------|-------|--|
| Hohes Risiko     | >90   | Ipsi- oder kontralaterale HO   |
| Mittleres Risiko | 50–90 | – Hüftgelenktrauma mit Fraktur des Azetabulum<br>– Hypertrophische Osteoarthritis im Bereich der Hüfte (mit Osteophyten >1 cm)<br>– Ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew)<br>– Disseminierte idiopathische Skeletthyperostose (M. Forrester)<br>– M. Paget und andere seltene Formen der Hyperostose |
| Geringes Risiko  | <50   | – Hüftgelenkdysplasie<br>– Osteoarthritis im Bereich der Hüfte (mit Osteophyten <1 cm)   |

Man vermutet eine Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen zu Osteoblasten

#### ► Chemotaktische Faktoren

Eine isolierte Muskelverletzung führt nicht zur Bildung ektopen Knochens

Im Serum von HO-Patienten fand man signifikant höhere Werte osteoblastenstimulierender Faktoren

tion, Nephrolithiasis, tiefer Beinvenenthrombose, Sichelzellanämie, Hämophilie, Tetanus und Abszessen beobachtet.

Im Allgemeinen geht man nicht von einer geschlechtsspezifischen Assoziation aus, obwohl einige Studien über ein erhöhtes Risiko bei Männern berichten.

### Pathophysiologie

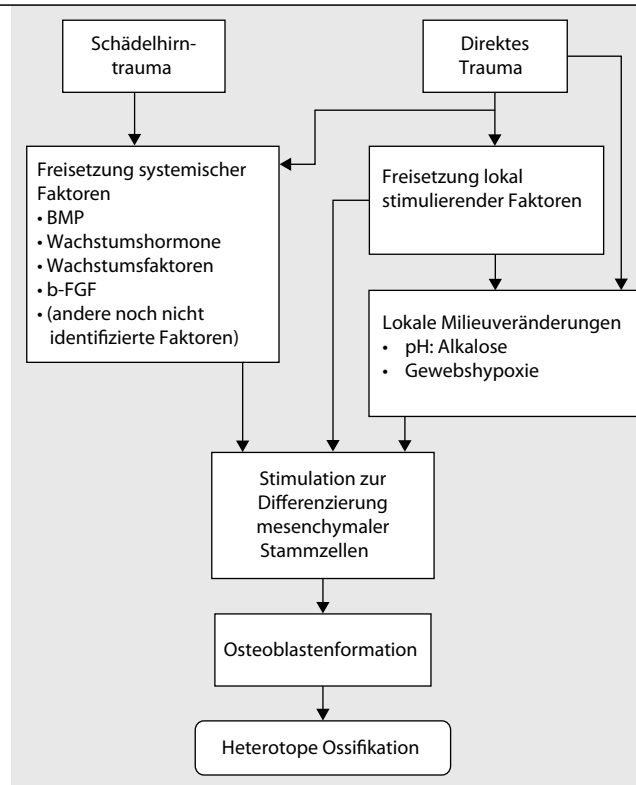
Die exakte Pathogenese HO ist noch weitgehend ungeklärt. Man vermutet eine Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen (MSZ) aus dem Muskelgewebe in Vorläuferzellen von Osteoblasten und schließlich in Osteoblasten [13]. Postuliert wird dabei entweder eine Einwanderung von MSZ mit nachfolgender Umwandlung in Osteoblasten oder eine direkte Umwandlung lokaler MSZ.

Ungeachtet der molekularen und genetischen Ätiologie sind für die Pathogenese 3 von Chalmers et al. [7] beschriebene Faktoren Grundvoraussetzung [7]:

- osteogene Vorläuferzellen,
- induzierende Faktoren,
- eine geeignete Umgebung.

Zusammen mit dem auslösenden Ereignis ergeben sich somit 4 Voraussetzungen für die Bildung heterotoper Ossifikationen. Neuere Forschungsergebnisse haben zu einem besseren Verständnis dieser Faktoren geführt. Bezüglich der Knochenbildung gehören die Rekrutierung, Proliferation und Differenzierung MSZ zu den maßgebenden Prozessen. MSZ sind primitive Vorläuferzellen, welche die Fähigkeit besitzen, sich in unterschiedliche Zelltypen wie Osteo-, Chondro- und Fibroblasten sowie Adipozyten und glatte Muskelzellen zu differenzieren. Überall dort, wo diese primitiven Vorläuferzellen vorhanden sind, kann es zur Bildung von HO kommen (■ Abb. 2). Ob es dabei zufällig oder als Antwort auf bestimmte ► **chemotaktische Faktoren** zur Migration von MSZ kommt, ist noch unbekannt. Verschiedene Experimente haben gezeigt, dass eine isolierte Muskelverletzung nicht zur Bildung ektopen Knochens führt. Ein zusätzlicher Knochenschaden ist für die Bildung notwendig.

Eine Studie von Bidner et al. [2] lieferte klare Hinweise für die Hypothese eines humoralen Mechanismus bei beschleunigter Frakturheilung mit verstärkter Kallusformation nach SHT [2]. Die Autoren berichten über einen osteoblastenspezifischen mitogenen Effekt von Patientenserum nach SHT. Kurer et al. [12] machten ähnliche Beobachtungen bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen [12]. Im Serum jener Patienten, die später eindeutige HO aufwiesen, fand man signifikant höhere Werte an osteoblastenstimulierenden Faktoren. Renfree et al. [19] inkubierten Rattenosteoblasten mit Serum von Patienten mit Rückenmarkverletzungen oder SHT während der ersten 12 Wochen nach Verletzung und beobachteten eine signifikante Erhöhung der mitogenen Aktivität bei beiden Patienten.



**Abb. 2** ► Mögliche Interaktionen zwischen systemischen und lokalen Faktoren in der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen

tengruppen [19]. Die Resultate einer eigenen Studie deuten auf einen osteoinduktiven Effekt von Liquor cerebrospinalis von Patienten mit schweren SHT hin [10].

Zu den wichtigsten Faktoren, welche die Ausbildung heterotoper Ossifikationen begünstigen, zählen Hyperkalzämie, Gewebshypoxie, Veränderungen der Sympathikusaktivität, Immobilisation oder Mobilisation nach verlängerter Immobilisation sowie ein Ungleichgewicht zwischen Parathyroid-hormon und Calcitonin. Das Initialstadium wird durch einen lokal ablaufenden Entzündungsprozess mit umschriebenem Ödem und Hyperämie im betroffenen Weichteilgewebe charakterisiert. Auf eine exsudative Zellinfiltration mit konsekutiver Fibroblastenproliferation folgt ein Stadium der Osteoidbildung und schließlich Knochenablagerung.

Die Induktion und Entwicklung HO erfolgt im Bindegewebe zwischen den Muskelfasern, außerhalb der Gelenkscapsel. Primär sind die Muskelfasern dabei nicht betroffen. Es kann jedoch durch Fibrosierung und Verkalkung zu einer lokalen Muskelnekrose kommen. Heterotopes Knochengewebe kann mit dem Skelett in Verbindung stehen, involviert aber im Normalfall das Periost nicht [12]. Die ausgereifte Form zeigt die Struktur von Spongiosa und ► **reifem Lamellenknochen** und weist Gefäße und Knochenmark mit geringer Hämatopoese auf. Folglich gehen HO mit allen morphologischen und metabolischen Eigenschaften orthotopen Knochens und Knochenmarks einher.

## Klassifikation und Inzidenz

Man unterscheidet die erworbenen HO von den seltenen angeborenen Formen. HO können außerdem aufgrund ihrer Ätiologie in eine posttraumatische, postchirurgische, neurogene oder genetische Form eingeteilt werden. Von den Krankheitsbildern genetischer Ursache sind die Fibrodysplasia ossificans progressiva, die progressive ossäre Heteroplasie und die Albright'sche hereditäre Osteodystrophie zu erwähnen, welche durch massiv fortschreitende Ablagerung heterotopen periartikulären Knochens gekennzeichnet sind.

Es wurden zahlreiche Klassifikationen zur Beurteilung der HO entwickelt. Die meisten beziehen sich auf Verkalkungen im periartikulären Gewebe nach einer Hüft-TEP. Modifizierte Klassifikationssysteme berücksichtigen neben der Darstellung in 2 Ebenen auch funktionelle Aspekte. International hat sich jedoch die ► **Stadieneinteilung nach Brooker** durchgesetzt [4]. Sie beruht auf radiologischen Befunden nach einer Hüft-TEP und unterscheidet 4 Schweregrade (► **Abb. 3**). Grad I und II umfassen radiologisch nachgewiesene HO ohne klinische Bedeutung. Grad III und IV gehen

Zu den wichtigsten begünstigenden Faktoren zählen Hyperkalzämie, Gewebshypoxie und Immobilisation

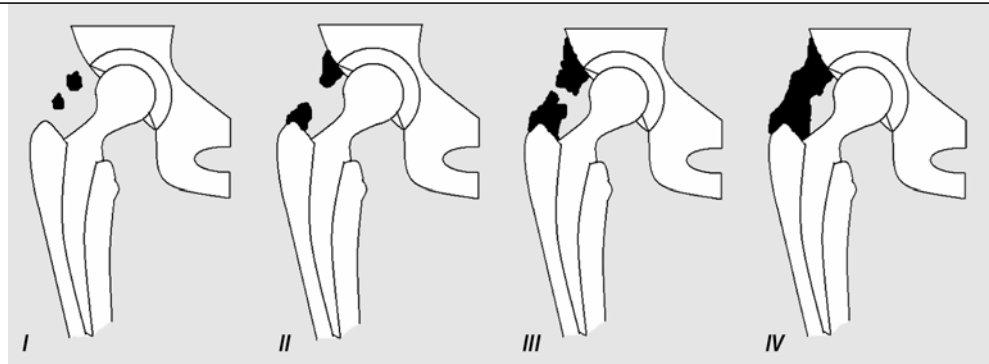
Durch Fibrosierung und Verkalkung kann es zu einer lokalen Muskelnekrose kommen

► **Reifer Lamellenknochen**

Genetische Formen sind durch massiv fortschreitende Ablagerung heterotopen periartikulären Knochens gekennzeichnet

► **Stadieneinteilung nach Brooker**





**Abb. 3** ▲ Brooker-Klassifikation der heterotopen Ossifikation in Schweregrad I–IV

mit einer erheblichen Einschränkung der Beweglichkeit einher und gelten daher als klinisch signifikant (■ Tab. 4). Zur Klassifikation müssen postoperativ angefertigte Röntgenbilder mit präoperativen verglichen werden, um die Fehlinterpretation von Osteophyten und sonstigen präoperativ bereits vorhandenen Knocheninseln auszuschließen.

Je nach Ätiologie und betrachteter Patientenpopulation variiert die Inzidenz erworbener Formen stark. Sowohl posttraumatisch als auch im Gesamten stellen Kalzifikationen nach Hüft-TEP die häufigste Form dar. Abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten liegt die Rate in der Hüftendoprothetik zwischen 8 und 90%. Dieser breite Streubereich lässt sich durch heterogene, nicht ausreichend selektionierte Patientenkollektive, unterschiedliche Nachkontrollperioden und verschiedene Klassifizierungssysteme erklären. Die Inzidenz klinisch schwerwiegender HO nach Hüft-TEP wird zwischen 0,5 und 3% angegeben, jedoch kann bei bis zu 65% aller Patienten mit einer Hüft-TEP eine symptomlose Form radiologisch nachgewiesen werden [23]. Die posttraumatische neurogene Form wird vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen beobachtet [14]. Kinder sind seltener betroffen. Bei fast 50% der Patienten mit Azetabulumfraktur und bei ca. 30% mit Luxation des Ellenbogengelenks werden in der Folgezeit HO beobachtet. Die Inzidenz liegt bei Patienten mit Rückenmarkverletzung zwischen 10–53% [2, 14]. In 18–35% dieser Fälle kommt es durch ausgeprägte HO zur Einschränkung der Gelenkmobilität. Für SHT-Patienten wird die Inzidenz mit Werten zwischen 10% und 22% angegeben, wobei es bei etwa 10% zur schwerwiegenden Bewegungseinschränkung kommt.

## Klinik

Das klinische Spektrum HO ist vielfältig und reicht von symptomfreien Formen mit radiologischem Zufallsbefund bis hin zu prominenten Knochenablagerungen im gesamten Körper. Die meisten HO sind jedoch nicht sehr ausgeprägt und bleiben oft lebenslang klinisch stumm. Seltene Fälle führen zur Progression der Krankheit bis hin zur kompletten **► Ankylosierung** großer Gelenke mit entsprechendem Funktionsverlust. Die initiale Symptomatik ist oft unspezifisch und erschwert eine frühzeitige Diagnosestellung. Erste klinische Zeichen und Symptome wie Schmerzen, Fieber, lokale Entzündungszeichen und beginnende Bewegungseinschränkung können bereits 3 Wochen nach einem prädisponierenden Ereignis auftreten. Im Normalfall dauert dies aber bis zu 12 Wochen. HO im Anschluss an eine Rückenmarkverletzung werden normalerweise innerhalb von 1–6 Monaten diagnostiziert. Die volle Ausdehnung ist meistens schon nach 8–12 Wochen erreicht, während die Ausreifung zu regulärem Knochen bis zu 1,5 Jahre in Anspruch nimmt. Das Hüftgelenk ist am häufigsten betroffen, gefolgt von Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenk. In seltenen Fällen können auch die Fußgelenke betroffen sein. Bei 40% der Patienten ist ein einzelnes Gelenk und bei einem Drittel sind 2 Gelenke betroffen. Die Klinik unterscheidet sich bei Kindern und Erwachsenen kaum, wobei Kinder meist eine weniger stark ausgeprägte Symptomatik mit häufigeren Spontanremissionen aufweisen.

## Untersuchungen und Diagnostik

Da eine sichere Vorhersage über das Auftreten heterotoper Ossifikationen nicht möglich ist, sollte vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren eine frühzeitige Diagnostik erfolgen. Diese beinhaltet neben ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und Labordiagnostik ausgewählte bildgebende Verfahren.

Bei bis zu 65% aller Patienten mit Hüft-TEP kann eine symptomlose HO radiologisch nachgewiesen werden

Die posttraumatische neurogene Form wird v. a. bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen beobachtet

Die meisten HO bleiben lebenslang klinisch stumm

### ► Ankylosierung

Das Hüftgelenk ist am häufigsten betroffen

Bei Patienten mit Risikofaktoren sollte eine frühzeitige Diagnostik erfolgen

**Tab. 4** Stadieneinteilung der heterotopen Ossifikation nach Brooker

| Grad     | Definition   |
|----------|--|
| Grad I   | Vereinzelte Knocheninseln innerhalb des Weichteilgewebes um das Hüftgelenk: <1 cm Größe im Röntgenbild in der a.p.-Ebene |
| Grad II  | Größere Knocheninseln im Bereich des Beckens oder proximalen Femurendes mit einem Abstand von mindestens 1 cm            |
| Grad III | Exophyten mit einem Abstand von weniger als 1 cm zwischen den Knocheninseln  |
| Grad IV  | Knöchernen Ankylose zwischen proximalem Femurende und Becken   |

Die Symptome und die klinischen und biochemischen Laborbefunde sind bei den meisten Formen HO ähnlich. Die ausführliche Anamnese mit akkurater Patientenuntersuchung und biochemische Untersuchungen liefern erste wichtige diagnostische Hinweise. Zu Beginn sind ► **lokale Zeichen** wie Schwellung, Rötung und verminderte Beweglichkeit im benachbarten Gelenk festzustellen. In späteren Stadien wird das entstandene Ödem induriert und eine Gewebemasse wird spürbar. Durch die hervorgerufene Schwellung und venöse Stauung kommt es im Verlauf zur Ödembildung distal der Läsion. Diese Situation prädisponiert zur Entstehung von Phlebitiden. Aufgrund unspezifischer Symptome und klinischer Befunde während des Initialstadiums ist die frühzeitige Diagnosestellung und Abgrenzung von anderen Entitäten wie Zellulitis, Thrombophlebitis oder Osteomyelitis schwierig. Differenzialdiagnostisch kommen auch knochenbildende Tumoren wie das Osteosarkom oder das Osteochondrom sowie die tiefe Beinvenenthrombose in Frage.

### Laboruntersuchung

Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum liegen bei allen Formen im Normalbereich. Die ► **knockenspezifische alkalische Phosphatase** (Bone Alkaline Phosphatase, BAP), welche von Osteoblasten synthetisiert und als hochspezifischer Marker für die knochenbildende Aktivität der Osteoblasten betrachtet wird, ist während der Frühphase erhöht und fällt im Reifeprozess, 18 Wochen nach Trauma, wieder in den Normalbereich zurück. Die Bestimmung der Serum-BAP wurde als Screeningmethode für die frühzeitige Diagnostik und als Verlaufsparemeter empfohlen [16]: 4–10 Wochen nach auslösendem Ereignis kann die BAP-Konzentration das 3,5-fache des Normwerts, mit Spitzenwerten um die 12. Woche, erreichen. Die BAP ist ein Isoenzym der alkalischen Phosphatase, welche in Knochen, Leber, Niere, Darm und Plazenta vorkommt. Ihr Nachweis ist ein sensibler, jedoch unspezifischer Indikator für HO. Dieser Parameter kann jedoch nicht für klinische Schlussfolgerungen bezüglich des Reifestadiums oder eines Rezidivs genutzt werden, denn die Werte können auch in Gegenwart aktiver HO im Normbereich liegen [16] oder aber über Jahre hinweg erhöht bleiben. Dennoch wird diese günstige und rasch zur Verfügung stehende Untersuchung häufig zur frühzeitigen Diagnostik verwendet.

Die ► **Ausscheidung von Prostaglandin E<sub>2</sub>** (PGE<sub>2</sub>) im 24-h Urin ist sowohl ein zuverlässiger Indikator für die frühzeitige Diagnose als auch für das Monitoring des Behandlungserfolgs. Eine plötzliche Erhöhung des Werts im 24-h-Urin stellt eine Indikation zur Knochenszintigraphie dar.

### Bildgebende Untersuchungen

Im Frühstadium ist die Sonographie die diagnostische Methode erster Wahl. HO können mittels Sonographie früher dargestellt werden als konventionell radiologisch. Sowohl das konventionelle Röntgenbild, als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) haben im Frühstadium der HO eine niedrige Sensitivität. MRT und CT sind jedoch während der präoperativen Chirurgieplanung wertvolle Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Lage der Ossifikationen gegenüber verschiedenen anatomischen Strukturen.

Die ► **3-Phasen-Skelettszintigraphie** (3P-SZ) gehört zu den sensitivsten bildgebenden Methoden zur Früherkennung [16]. Durch Mehrspeicherung in Phase 1 (angiographische Phase) und Phase 2 („blood pool phase“) kann sie bereits 2–4 Wochen nach einem Trauma zum Nachweis führen. Meistens wird eine Verkalkung erst 1–4 Wochen später konventionell radiologisch ersichtlich. Im Verlauf zeigt sich auch in der Spätphase eine vermehrte Radioisotopenaufnahme. Danach nimmt die Aktivitätsintensität kontinuierlich ab und erreicht nach 6–18 Monaten wieder den Normalzustand.

### ► Lokale Zeichen

Die Ödembildung distal der Läsion prädisponiert zur Entstehung von Phlebitiden

### ► Knockenspezifische alkalische Phosphatase

### ► Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Ausscheidung

HO können mittels Sonographie früher dargestellt werden als radiologisch

### ► 3-Phasen-Skelettszintigraphie

Bei genetischen Formen kann die Probeentnahme eine Exazerbation zur Folge haben

#### ► Nichtsteroidale Antiphlogistika

Der prophylaktische Effekt einer Indometacingabe nach Hüftgelenk-TEP ist allgemein anerkannt

Entscheidend für die Wirksamkeit ist der frühe Beginn der Prophylaxe

#### ► COX-2-Hemmer

Die Strahlung interferiert mit der Differenzierung pluripotenter MSZ zu Knochenvorläuferzellen

## Biopsie

Um verknöchernde Weichteiltumore auszuschließen, kann eine Biopsie hilfreich sein. Bei der Indikationsstellung zur Biopsie ist jedoch Vorsicht geboten. Speziell bei genetischen Formen, wie der Fibrodysplasia ossificans progressiva oder der progressiven ossären Heteroplasie, kann die Probeentnahme eine Exazerbation zur Folge haben.

## Prävention

Da nach der Ausreifung heterotoper Ossifikationen bei entsprechender klinischer Symptomatik die therapeutischen Möglichkeiten beschränkt sind, spielt die effektive Prophylaxe und Identifikation von Risikopatienten eine entscheidende Rolle. Prophylaktisch am wirksamsten ist die systemische Therapie mit ► **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (NSAR) sowie die lokale Bestrahlung der betroffenen Körperregion.

## Medikamentöse Prophylaxe

Mehrere Wirkstoffe wurden klinisch und experimentell getestet. Der prophylaktische Effekt einer Indometacingabe (Indocin®) nach Hüftgelenk-TEP ist allgemein anerkannt [15]. Die Wirkung beruht auf 2 Prinzipien: Zum ersten direkt durch Hemmung der Differenzierung MSZ in Osteoblastenvorläuferzellen, zum zweiten indirekt durch Hemmung des posttraumatischen Entzündungsprozesses. So wird durch eine verminderte Prostaglandinausschüttung die Knochenbildungs- und auch die Knochenresorptionsphase gehemmt.

Banovac et al. untersuchten 2001 in einer randomisierten prospektiven doppelblinden und Placebo kontrollierten Studie mit 33 para- und tetraplegischen Patienten infolge Rückenmarkverletzung die Wirkung von Indometacin [1]. Bei der Hälfte der Patienten der Placebogruppe kam es zu solitärer Lokalisation, während bei der anderen Hälfte 2 oder mehr Gelenke betroffen waren. Nach Indometacingabe kam es nur bei Patienten mit solitärer Gelenkbeteiligung zur signifikanten Reduktion der Knochenneubildung. Im Normalfall wird Indometacin über eine Zeitspanne von 5–6 Wochen in einer Dosierung von 3-mal 25 mg/Tag verabreicht. Entscheidend für die Wirksamkeit ist der frühe Beginn der Prophylaxe.

Mehrere randomisierte Studien haben die prophylaktische Wirkung von Medikamenten der NSAR-Gruppe nach größeren Hüfteingriffen gezeigt. Da in den meisten Studien unterschiedliche Therapieprotokolle verwendet wurden, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Es existiert noch kein Konsens, welches Medikament verwendet und wann mit der prophylaktischen Therapie begonnen werden soll. Mit neueren spezifischen ► **COX-2-Hemmern** wurden ähnliche Resultate erzielt. Eine Vergleichsstudie von Romano et al. [20] zwischen Celecoxib (Celebrex®) und Indometacin zur Prävention nach Hüft-TEP zeigte ähnliche Ergebnisse [20].

Nebenwirkungen umfassen renale und gastrointestinale Probleme. Daher sollte eine Kombinationstherapie mit einem Protonenpumpenhemmer geprüft werden. Bezüglich der Nierenfunktion sind Laborkontrollen obligat.

## Strahlentherapie

Eine perioperative Strahlentherapie bei Hüft-TEP oder HO-Resektion und Prophylaxe mit Indometacin wird empfohlen [17]. Der genaue Wirkungsmechanismus ionisierender Strahlen ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die Strahlung mit der Differenzierung pluripotenter MSZ zu Knochenvorläuferzellen interferiert. Einige Studien zeigen den vorbeugenden Effekt einer präoperativen Bestrahlung bei der Entstehung von heterotopen Ossifikationen nach Hüft-TEP. Zusätzlich deutet die Effektivität präoperativer Strahlentherapie auf die Abstammung der beim Prozess involvierten MSZ und osteogenen Vorläuferzellen aus der lokalen Umgebung des Bestrahlungs- und Operationsfelds hin. Wirksam ist die Bestrahlung in einem Zeitraum von präoperativ bis zum 4. Tag nach der Operation. Zu möglichen Nebenwirkungen gehören verzögerte Wund- und Knochenheilung, Osteonekrosen, Fertilitätsprobleme und selten die Bildung strahlungsinduzierter Tumoren.



Zukünftige, prospektiv randomisierte Studien müssen klären, ob die Kombination perioperativer Strahlentherapie und medikamentöser Ossifikationsprophylaxe mittels NSAR das Risiko der Bildung heterotoper Ossifikationen nach Hüft-TEP stärker senken kann als eine Monotherapie.

## Therapieoptionen

Die therapeutischen Optionen bei ausgeprägten Formen HO sind derzeit noch unbefriedigend. Eine Behandlung, welche das Auftreten gänzlich verhindert oder HO maßgebend zurückbildet, existiert noch nicht. Im Folgenden werden die medikamentösen und operativen Therapieoptionen genauer erläutert.

## Medikamentöse Therapie

In der klinischen Anwendung bei Patienten mit ektoper Knochenbildung wurde v. a. die Wirkung des Bisphosphonats Etidronat (Didronel®) untersucht. ► **Bisphosphonate** sind Strukturanaloga des natürlich vorkommenden anorganischen Pyrophosphats, welches eine wichtige Rolle für den Kalzium-Phosphat-Haushalt spielt. Der inhibitorische Effekt auf die Knochenbildung ist nur auf den Kristallisationsprozess limitiert. Die Knochenmatrixbildung wird dabei nicht beeinflusst. Nach Behandlungsabschluss kann es jedoch zu einer ungehemmten Matrixmineralisation kommen, welche als „Rebound-Effekt“ bekannt ist. Aus diesem Grund sollten Bisphosphonate nicht mehr eingesetzt werden [17].

## Operative Therapie

Gegenwärtig ist die chirurgische Resektion die einzige Behandlungsmöglichkeit, durch welche bereits gebildete HO entfernt werden können. Bei ausgeprägten Kontrakturen großer Gelenke oder lokaler Kompression von Nerven oder Gefäßen, kann eine chirurgische Intervention notwendig werden. Postoperative Komplikationen, wie eine tiefe Beinvenenthrombose (2–5%), oberflächliche Infektionen (7–38%), Dekubitus und postoperative Blutungen (5–38%), sind relativ häufig. Zusätzlich kann es bei ausgeprägter Osteoporose zu intra- oder postoperativen Frakturen kommen. Die chirurgische Resektion als Monotherapie ist mit einer sehr hohen Rezidivrate vergesellschaftet: Sie liegt für radiologisch nachweisbare Rezidive zwischen 82 und 100%. Klinisch signifikante Rezidive treten allerdings nur bei 17–58% der Patienten auf. Aus diesem Grund sollte eine chirurgische Resektion immer mit prophylaktischen Maßnahmen wie einer medikamentösen Therapie oder perioperativen Strahlentherapie kombiniert werden.

Der optimale Zeitpunkt für eine chirurgische Intervention wird kontrovers diskutiert. Die meisten Experten raten, 12–18 Monate nach Diagnose vornehmlich neurogener HO, zur operativen Entfernung. Zur Vorbeugung eines Rezidivs und intraoperativer Komplikationen wird empfohlen, die vollständige Ausreifung der ektopen Knochenbildung abzuwarten. Diese ist bei neurogenen Formen meist nach 12–18 Monaten abgeschlossen und geht mit einer Normalisierung des szintigraphischen Befunds einher. Bei Patienten mit HO nach SHT oder Rückenmarkverletzung erlaubt das Hinauszögern der chirurgischen Resektion, dem neurologischen Zustand des Patienten, im Sinne einer maximalen Erholung vom erlittenen Trauma, mehr Beachtung zu schenken. Garland [9] schlug je nach zugrunde liegender Ätiologie verschiedene Zeitfenster für eine chirurgische Intervention vor [9]:

- 6 Monate nach direktem muskuloskelettalem Trauma,
- 1 Jahr nach einer Rückenmarkverletzung
- 1 1/2 Jahre nach einem SHT.

Diese Empfehlungen unterlagen in den letzten Jahren einem Wandel zugunsten früherer Interventionen. Eine zu abwartende Haltung bezüglich eines operativen Eingriffs kann das Risiko einer kompletten Ankylose sowie anderer Komplikationen erhöhen. Für die operative Intervention bei HO nach Hüft-TEP wurde von Board et al. 2007 ein Zeitraum von 12–24 Wochen von der Diagnose bis zur Intervention als angemessen erachtet [3]. Früher verwendete Parameter zur Bestimmung des Operationszeitpunkts, wie ein noch positives Skelettszintigramm oder eine erhöhte alkalische Phosphatase, treten zunehmend in den Hintergrund. Wichtig ist der ► **Abschluss der Frakturheilung** zum Operationszeitpunkt, um gegebenenfalls eine Implantatentfernung durchführen und andererseits eine forcierte Übungsbehandlung erlauben zu können.

Eine Behandlung, welche das Auftreten von HO verhindert, existiert nicht

### ► Bisphosphonate

Die chirurgische Resektion ist als Monotherapie mit einer sehr hohen Rezidivrate vergesellschaftet

Zur Vorbeugung eines Rezidivs wird empfohlen, die vollständige Ausreifung der ektopen Knochenbildung abzuwarten

Eine zu abwartende Haltung kann das Risiko einer kompletten Ankylose erhöhen

### ► Abschluss der Frakturheilung

Als präventive Maßnahme sollten Risikofaktoren wie Dekubitus und tiefe Beinvenenthrombose reduziert werden

Die Kombination von NSAR mit prä- und perioperativer Bestrahlung kann einen günstigen Einfluss haben

Eine längere Einnahme von NSAR kann gastrointestinale und renale Nebenwirkungen zur Folge haben

Der optimale Zeitpunkt für die chirurgische Entfernung wird noch immer kontrovers diskutiert

#### ► Sekundärprävention

## Diskussion

Die exakte Pathogenese heterotoper Ossifikationen nach Verletzungen des Zentralnervensystems ist noch weitgehend ungeklärt. Man geht jedoch von einem Einfluss humoraler, neuraler und lokaler Faktoren aus. Derzeit zur Verfügung stehende Behandlungsmethoden werden immer noch kontrovers diskutiert. Als erste präventive Maßnahme sollten mögliche Risikofaktoren wie Dekubitus und tiefe Beinvenenthrombose verhindert oder zumindest reduziert werden. Rehabilitationsmaßnahmen sind nicht nur zur Kontrakturprävention von Bedeutung, sondern dienen auch der Aufrechterhaltung einer guten körperlichen Verfassung. Die übermäßige Mobilisation der Gelenke kann zu Mikrotraumata mit kleinen Blutungen führen, welche das HO-Risiko erhöhen können. Neueste Studien zeigen eine günstige Auswirkung aktiver und passiver Bewegungstherapie im schmerzfreien Bereich. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von der Ausprägung sowie dem Ausmaß der Bewegungseinschränkung.

Prävention und Behandlung basieren auf 3 wichtigen Prinzipien:

- Unterbrechung der induzierenden Signalkaskade,
- Beeinflussung involvierter Osteoprogenitorzellen am Ort des Geschehens,
- Modifizierung der Umgebung, welche zur Bildung von HO prädisponiert.

Für die meisten Formen ist die optimale Beeinflussung dieser 3 Prinzipien noch weitgehend unbekannt. Dennoch gibt es medikamentöse, strahlentherapeutische und chirurgische Therapiemöglichkeiten, die den Verlauf für den Patienten positiv gestalten.

Die effektive Prävention und Behandlung heterotoper Ossifikationen nach Rückenmarkverletzung oder SHT ist nicht einfach und verlangt interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Kombination von NSAR zur Unterbrechung induzierender Signale mit prä- und perioperativer Bestrahlung zur Suppression verursachender Vorläuferzellen, kann einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. In einer prospektiv randomisierten Studie von Burd et al. [5] wurde die Wirksamkeit von Indometacin zur Prävention mit der Strahlentherapie verglichen. Die Autoren konnten keine Unterschiede bei der Ossifikationsrate innerhalb der verschiedenen Behandlungsmodalitäten zeigen.

NSAR können ebenso wie eine Strahlentherapie den pathologischen Prozess bereits mit Beginn klinischer Symptome sowie nach Bestätigung der Diagnose durch 3P-SZ verhindern und der Entstehung ausgereifter Formen vorbeugen. Indometacin ist dabei das am häufigsten verwendete NSAR. Für viele Patienten ist es schwierig, sich an das vorgeschriebene Behandlungsschema zu halten. Außerdem kann eine längere Einnahme gastrointestinale und renale Nebenwirkungen zur Folge haben. Da viele Patienten eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten oder orale Antikoagulanzen einnehmen, kommt dem Risiko einer gastrointestinalen Blutung besondere Bedeutung zu. Zusätzlich wurde eine Verzögerung der Frakturheilung beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil und der Einfluss auf die Knochenheilung sind für neuere COX-2-Inhibitoren nicht vollständig geklärt und sollten in weiterführenden Studien untersucht werden.

Im Falle starker funktionaler Beeinträchtigung oder therapieresistenter Schmerzen kann eine chirurgische Entfernung in Erwägung gezogen werden. Der optimale Zeitpunkt hierfür wird noch immer kontrovers diskutiert. Man geht jedoch dazu über, der funktionalen und neurologischen Genesung des betroffenen Patienten größere Beachtung zu schenken als der Reife der gebildeten Ossifikationen. Die chirurgische Entfernung ist häufig mit Komplikationen und einem hohen Rezidivrisiko verbunden. Die ► **Sekundärprävention** mittels Kombinations- oder Monotherapie durch Bestrahlung und medikamentöse Therapie mit NSAR wird deshalb empfohlen.

## Fazit für die Praxis

Das Krankheitsbild der heterotopen Ossifikation (HO) stellt bei einer ständig zunehmenden Anzahl operativer Hüfteingriffe ein nicht zu unterschätzendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. Die Diagnose basiert v. a. auf der Anamnese zusammen mit klinischen Merkmalen. Zur definitiven Diagnose gehören neben der charakteristischen Klinik eine erhöhte Konzentration der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und der positive radiologische Nachweis. Eine frühzeitige Verdachtsdiagnose wird angestrebt, um geeignete Therapiemaßnahmen noch vor dem Auftreten klinischer Symptome einleiten zu können. Medikamentöse Therapie sowie Bestrahlungstherapie sind nur in Frühstadien effektiv und beeinflussen bereits vorhandene HO nicht. Die in der Ver-

gangenheit verwendeten Bisphosphonate sollten in der Prophylaxe aufgrund des Auftretens von Ossifikationsrezidiven nicht mehr eingesetzt werden. In Zukunft werden verbesserte chirurgische Techniken eine geringere Inzidenz symptomatischer HO zur Folge haben. Trotzdem ist weitere Forschung nötig, um die genauen Pathomechanismen zu verstehen, welche zur Entstehung heterotoper Ossifikationen führen. Letztendlich würde dies nicht nur zu einer effizienteren und effektiveren Prävention und Behandlung führen, sondern auch zu einem besseren Verständnis grundsätzlicher Mechanismen der Frakturheilung und somit zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten.

## Korrespondenzadresse

Dr. O.P. Gautschi



Klinik für Neurochirurgie, Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Strasse 95,  
9007 St. Gallen  
Schweiz  
ogautschi@datacomm.ch

**Danksagung.** Dr. Gautschi wurde unterstützt mit einem Forschungsbeitrag der Novartis Stiftung, früher Ciba-Geigy Jubiläumsstiftung, und der Freiwilligen Akademischen Gesellschaft Basel, Schweiz. Wir danken Frau Leona von Schnakenburg für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Dr. Gautschi wurde unterstützt mit einem Forschungsbeitrag der Novartis Stiftung, früher Ciba-Geigy Jubiläumsstiftung, und der Freiwilligen Akademischen Gesellschaft Basel, Schweiz.

## Literatur

- Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM (2001) Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 39: 370–374
- Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV et al. (1990) Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J Bone Joint Surg Am* 72: 1144–1149
- Board TN, Karva A, Board RE et al. (2007) The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 89: 434–440
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH (1973) Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 55: 1629–1632
- Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO (2001) Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 83: 1783–1788
- Catz A, Snir D, Groswasser Z et al. (1992) Is the appearance of periarticular new bone formation related to local neurological disability? *Paraplegia* 30: 361–365
- Chalmers J, Gray DH, Rush J (1975) Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg Br* 57: 36–45
- Déjerine A, Ceillier MA (1918) Paraothéo-arthropathies des paraplégiques par lésion médullaires: étude clinique et radiographique. *Ann Méd* 5: 497–535
- Garland DE (1991) A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 263: 13–29
- Gautschi OP, Toffoli AM, Joesbury KA et al. (2007) Osteoinductive effect of cerebrospinal fluid from brain-injured patients. *J Neurotrauma* 24: 154–162
- Jones KB, Mollano AV, Morcuende JA et al. (2004) Bone and brain: a review of neural, hormonal, and musculoskeletal connections. *Iowa Orthop J* 24: 123–132
- Kurer MH, Khoker MA, Dandona P (1992) Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification. *Paraplegia* 30: 165–168
- Luu HH, Song WX, Luo X et al. (2007) Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 25: 665–677
- Maier D (2005) Heterotopic ossification after acute spinal cord injury: early diagnosis and therapy. *Orthopade* 34: 120–127
- Neal BC, Rodgers A, Clark T et al. (2000) A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 71: 122–128
- Orzel JA, Rudd TG (1985) Heterotopic bone formation. Clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 26: 125–132
- Padgett DE, Holley KG, Cummings M et al. (2003) The efficacy of 500 Centigray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study. *J Arthroplasty* 18: 677–686
- Pape HC, Marsh S, Morley JR et al. (2004) Current concepts in the development of heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg Br* 86: 783–787
- Renfree KJ, Banovac K, Hornicek FJ et al. (1994) Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification. *Spine* 19: 740–746
- Romanò CL, Duci D, Romanò D et al. (2004) Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19: 14–18
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. (1997) Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 161–171
- Trentz OA, Handschin AE, Bestmann L et al. (2005) Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism. *Crit Care Med* 33: 399–406
- Warren SB, Brooker AF (1992) Excision of heterotopic bone followed by irradiation after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 74: 201–210

Hier steht eine Anzeige.

Springer

# CME-Fragebogen

## Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

## Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

### Unter welchen Umständen wird die heterotope Ossifikation am häufigsten beobachtet?

- ☐ Schädel-Hirn-Trauma
- ☐ Epiduralabszess
- ☐ Postoperativ nach totaler Hüftgelenkendoprothese
- ☐ Rückenmarkverletzung
- ☐ Nephrolithiasis

### Welche pathophysiologische Voraussetzung wird als Ursache der heterotopen Ossifikation (HO) vermutet?

- ☐ Hyperkalzämie
- ☐ Gewebehypoxie
- ☐ Immobilisation
- ☐ Gesteigerte enterale Kalziumresorption
- ☐ Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen

### Die Stadieneinteilung nach Brooker beruht auf radiologischen Befunden nach totaler Hüftgelenkendoprothese. Wie viele Schweregrade werden unterschieden?

- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6

### Wie hoch wird die Inzidenz heterotoper Ossifikationen nach Schädel-Hirn-Trauma geschätzt?

- ☐ 0–10%
- ☐ 11–20%
- ☐ 21–30%
- ☐ 31–40%
- ☐ 41–50%

### Welches Gelenk ist am häufigsten von heterotopen Ossifikationen betroffen?

- ☐ Kniegelenk
- ☐ Schultergelenk
- ☐ Fingergelenk
- ☐ Hüftgelenk
- ☐ Ellenbogengelenk

### Welcher Laborparameter wurde als Screeningmethode für eine frühzeitige Diagnostik heterotoper Ossifikationen empfohlen?

- ☐ Alkalische Phosphatase
- ☐ Knochenspezifische alkalische Phosphatase
- ☐ Kalzium
- ☐ Phosphat
- ☐ Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Ausscheidung im 24-h-Urin

### Welche bildgebende Untersuchung ist im Frühstadium heterotoper Ossifikationen die Methode der ersten Wahl?

- ☐ Computertomographie
- ☐ Magnetresonanztomographie
- ☐ 3-Phasen-Skelettszintigraphie
- ☐ Konventionelles Röntgenbild
- ☐ Ultraschall

### Welches Medikament wird am häufigsten als medikamentöse Prophylaxe heterotoper Ossifikationen nach totaler Hüftgelenkendoprothese eingesetzt?

- ☐ Indometacin
- ☐ Niedermolekulares Heparin
- ☐ Bisphosphonat
- ☐ Furosemid
- ☐ Kalziumglukonat 10%

### Welches Medikament wurde früher am häufigsten therapeutisch bei heterotoper Ossifikation eingesetzt?

- ☐ Calcitonin
- ☐ Nichtsteroidales Antirheumatikum
- ☐ Glukokortikoid
- ☐ Paracetamol
- ☐ Bisphosphonat

Bei einem 62-jährigen Mann wurde vor 10 Monaten wegen einer rechtsseitigen Hüftgelenksarthrose eine totale Hüftgelenkendoprothese durchgeführt. Seit kurzem leidet der Patient an zunehmender Bewegungseinschränkung seiner rechten Hüfte. Bildgebende Untersuchungen zeigten HO in einem Brooker Stadium III. Eine medikamentöse Therapie wurde initiiert, trotzdem zeigt sich ein progredienter Verlauf. Wann sollte eine operative Intervention geplant werden?

- ☐ Sofort.
- ☐ Abwarten bis zur vollständigen Ausreifung der ektopen Knochenbildung.
- ☐ Nach mindestens 12-monatiger Bisphosphonattherapie.
- ☐ Nach durchgeführter Strahlentherapie.
- ☐ Eine operative Intervention kommt nicht in Frage, weil die Rezidivrate zu hoch ist.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf **CME.springer.de** verfügbar.

Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter **CME.springer.de**



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**